

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 43 18 577 A 1**

51 Int. Cl.⁵:
A 61 K 9/20

21 Aktenzeichen: P 43 18 577.0
22 Anmeldetag: 4. 6. 93
43 Offenlegungstag: 8. 12. 94

71 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

72 Erfinder:
Bug, Joachim, Dr., 6100 Darmstadt, DE; Schwamb,
Hans-Günter, 6140 Bensheim, DE

54 Schmiermittelfreie, arzneimittelhaltige Tabletten

57 Die Erfindung betrifft neue schmiermittelfreie, einen pharmazeutischen Wirkstoff enthaltende Tabletten auf Basis von mikrokristalliner Cellulose mit einem Gehalt von mindestens 85% im Vergleich zur gesamten Tablettenmasse. Insbesondere betrifft die Erfindung entsprechende Tabletten, die als pharmazeutischen Wirkstoff Hormone, vorzugsweise Schilddrüsenhormone, enthalten.

DE 43 18 577 A 1

DE 43 18 577 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 94 408 049/261

6/36

Die Erfindung betrifft neue schmiermittelfreie Tabletten auf Basis von mikrokristalliner Cellulose, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten sowie gegebenenfalls Mittel, die die Benetzbarkeit und den Zerfall der Tablettenmasse erhöhen. Die erfindungsgemäßen Tabletten bestehen zu mindestens 85% (w/w) aus mikrokristalliner Cellulose. Insbesondere betrifft die Erfindung entsprechende Tabletten, die als pharmazeutischen Wirkstoff Hormone, vorzugsweise Schilddrüsenhormone oder die Schilddrüse beeinflussende Mittel enthalten.

Bei der Tablettierung von pharmazeutischen Mischungen werden in der Regel Schmiermittel eingesetzt, damit die Preßwerkzeuge ständig geschmiert werden und eine gute Formtrennung gewährleistet ist. Außerdem bewirken sie die Ausbildung einer glatten Tablettenoberfläche. Gängige für diese Zwecke geeignete, physiologisch verträgliche Schmiermittel sind zum Beispiel Magnesiumstearat oder auch Mischungen aus Silikonöl mit hochdisperssem Siliciumdioxid. Derartige Schmiermittel weisen aber auch Nachteile auf. So bewirken sie, daß die meisten Mischungen sich schlechter verpressen lassen. Man muß so relativ hohe Preßkräfte (über 10 kN) aufbringen, um brauchbare Tabletten zu erhalten. Dies wiederum bringt naturgemäß ein schnelleres Verschleiben der Tablettierwerkzeuge mit sich. Weiterhin haben die bekannten Schmiermittel den Nachteil, daß sie oft einer raschen und vollständigen Freisetzung des pharmazeutischen Wirkstoffes entgegenwirken. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn die zum Einsatz kommenden Wirkstoffe im Verhältnis zur gesamten Tablettenmasse nur gering (< 5%) dosiert werden können.

Es bestand somit die Aufgabe, arzneimittelhaltige Tabletten zur Verfügung stellen zu können, die die bekannten Nachteile hinsichtlich der Wirkung des Schmiermittels nicht aufweisen.

Es wurde nun gefunden, daß auf Schmiermittel gänzlich verzichtet werden kann, wenn als Trägerstoff mikrokristalline Cellulose eingesetzt wird. Der Gewichtsanteil der mikrokristallinen Cellulose muß erfindungsgemäß mindestens 85% betragen.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine schmiermittelfreie, arzneimittelhaltige Tablette auf Basis von mikrokristalliner Cellulose mit einem Gehalt von mindestens 85% (w/w). Vorzugsweise liegt er zwischen 90 und 98%, insbesondere zwischen 93 und 96% (w/w).

Erfindungsgemäß wird handelsübliche aufgereinigte mikrokristalline Cellulose mit einer Korngröße von 50 bis 400, vorzugsweise 150 bis 250 µm als Trägerstoff, der die üblichen Tabletten-Trägerstoffe wie Mannit oder Lactose ersetzt, eingesetzt.

Gegenstand der Erfindung sind auch entsprechende Tabletten, welche ein Hydrophilisierungsmittel enthalten, wobei vorzugsweise der Gehalt maximal 5% beträgt, insbesondere 1 bis 3%.

Als Hydrophilisierungsmittel werden erfindungsgemäß solche Hilfsstoffe bezeichnet, die die Benetzung der Tablettenmasse erhöhen. Geeignete Hydrophilisierungsmittel sind alle wasserlöslichen Cellulosederivate, wie zum Beispiel Hydroxypropylcellulose oder Hydroxyethylcellulose, Zucker, wie z. B. Saccharose oder Lactose, Zuckeralkohole, wie z. B. Sorbit oder Mannit aber auch Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycole oder Tenside, wie z. B. Natriumlaurylsulfat.

Gegenstand der Erfindung ist ferner eine entsprechende Tablette, die ein den Zerfall der Tablette förderndes Mittel (Sprengmittel) enthält, vorzugsweise mit einem Gehalt von maximal 5%, insbesondere 1 bis 3,5% im Vergleich zur gesamten Tablettenmasse.

Als Sprengmittel eignen sich quervernetzte Cellulosederivate, wie zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumstärkeglycolat oder modifizierte Stärken.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten sowohl Hydrophilisierungs- als auch Sprengmittel. Je nach Dosierung und Löslichkeit des verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffes können Hydrophilisierungsmittel oder auch beide Hilfsmittel weggelassen werden.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere eine entsprechende Tablette, welche als Wirkstoff ein Schilddrüsenhormon (Thyroxine) oder ein die Schilddrüse beeinflussendes Mittel, wie zum Beispiel Kaliumjodid, enthält.

Für die neuen Tablettenformulierungen sind aber auch andere pharmazeutische Wirkstoffe geeignet, insbesondere solche die nur gering dosiert werden können und auf deren Stabilität besonders geachtet werden muß. Besonders geeignet sind neben den genannten Thyroxinen Nebennierenhormone und analog wirksame Substanzen (Corticoide wie z. B. Dexamethason, Desoxymethason oder Halomethason), Hormone wie Sexualhormone (z. B. Ethinylestradiol, Chlormadinonacetat), Anabolika oder Nebenschilddrüsenhormone. Der Anteil der Wirkstoffkonzentration an der Gesamttablettenmasse sollte 5% (w/w) nicht überschreiten, da sonst die rasche und vollständige Freisetzung des Wirkstoffes ungünstig beeinflusst werden kann. Vorzugsweise werden Tabletten hergestellt, deren Anteil 0,05 bis 3%, insbesondere 0,1 bis 1% beträgt.

Die neuen Tablettenformulierungen bewirken eine nahezu quantitative rasche Freisetzung der Wirkstoffe, insbesondere von Schilddrüsenhormonen. So werden z. B. Thyroxine innerhalb von 60 Minuten zu 95 bis 100% aus der erfindungsgemäßen schmiermittelfreien Tablettenmasse freigesetzt. Im Gegensatz hierzu werden Thyroxine bei gleicher Dosierung (ca. 0,1%) aus Tablettenmassen auf Basis von Mannit in Anwesenheit eines hierfür erforderlichen Schmiermittels (z. B. Silikonöl/SiO₂) nur etwa zu 30 bis 50% in der gleichen Zeit freigesetzt. Dieser nach dem Stand der Technik schlechten Freisetzung der Thyroxine wird auch durch sehr niedrige Anforderungen in offiziellen Monographien Rechnung getragen (USP XXII: "Levothyroxine Sodium Tablets": 55% innerhalb 80 Minuten). Die verbesserten Freisetzungsraten sind ebenfalls mit den anderen genannten Arzneistoffen zu erzielen. Dies ist durchaus als überraschend zu bezeichnen, da mikrokristalline Cellulose schwerlöslich ist, und Verluste durch Adsorptionseffekte nicht generell ausgeschlossen werden können.

Bei stabilitätssensitiven Arzneimitteln wie z. B. den Thyroxinen wird in der Regel bei Tablettenformulierungen des Standes der Technik (mit Schmiermittel) eine zum Teil beträchtliche Anfangszersetzungsrate (während des Herstellungsvorganges) beobachtet, dem bislang nur durch Produktionszuschläge begegnet werden konnte. So treten Verluste von z. B. Levothyroxin von 5 bis 15% auf, je nachdem welcher Trägerstoff und welches

Schmiermittel verwendet wird. Bei der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung sind dagegen nur Verluste durch Zersetzung bis maximal 1% zu beobachten. Produktionszuschläge können somit entfallen. Auch hinsichtlich der Lagerstabilität zeigen die erfindungsgemäßen Tabletten verbesserte Eigenschaften. So sind nach 6 Monaten lediglich zwischen 1- und 3%ige Verluste im Vergleich zu mehr als 5%igen Verlusten bei schmiermittelhaltigen Tablettenformulierungen zu beobachten.

Durch das Weglassen des Schmiermittels bei der erfindungsgemäßen Tablettenherstellung vereinfacht und verbilligt sich in der Regel das Herstellungsverfahren durch Einsparung eines Arbeitsganges. Außerdem sind nur geringe Preßkräfte erforderlich, um qualitativ hochwertige Tabletten zu erhalten (3 bis 6 kN im Vergleich zu 12 bis 16 kN bei Anwesenheit eines Schmiermittels unter Verwendung von Trägerstoffen des Standes der Technik). Die geringen Preßkräfte ermöglichen einen schonenden Umgang und somit eine längere Haltbarkeit der Tablettierwerkzeuge.

Gegenstand der Erfindung ist somit letztlich ein Verfahren zur Herstellung von schmiermittelfreien, arzneimittelhaltigen Tabletten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man mikrokristalline Cellulose mit dem Wirkstoff in Pulver- oder gelöster Form gewünschtenfalls zusammen mit Hilfsmitteln vermischt und ggf. nach Trocknung direkt zu Tabletten verpreßt, wobei der Gehalt an mikrokristalliner Cellulose mindesten 85% (w/w) beträgt und die erforderlichen Preßkräfte vorzugsweise zwischen 3 und 6 kN liegen.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens können auch wesentlich mehr Tabletten pro Zeiteinheit bereitgestellt werden. So ist die Tablettiergeschwindigkeit etwa 2 bis 3 mal höher als bei den genannten konventionellen Verfahren. Besonders effektiv arbeitet das erfindungsgemäße Verfahren, wenn der pharmazeutische Wirkstoff in gelöster Form, vorzugsweise in methanolischer Lösung der Tablettenmasse beigefügt wird. Neben Methanol und Ethanol eignen sich auch ketonische Lösungsmittel (z. B. Aceton) oder Mischungen der genannten Lösungsmittel, falls die Löslichkeit des Arzneimittels darin ausreichend ist.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern.

Beispiel 1

141,4 kg mikrokristalline Cellulose (180 bis 200 µm), 3 kg Hydroxypropylmethylcellulose und 5,3 kg Carboxymethylcellulose Natrium (quervernetzt) werden in einem Hochgeschwindigkeitsmischer vorgelegt und ca. 20 Minuten lang intensiv vermischt. Man löst 0,18 kg Levothyroxin-Natrium und 0,2 kg Kaliumjodid in 20 Liter Methanol und vermischt die Masse mit der methanolischen Lösung. Die Tablettenmasse wird daraufhin im Hochgeschwindigkeitsmischer bei maximal 28 bis 30°C etwa 90 Minuten lang getrocknet und anschließend mittels einer handelsüblichen Tablettiermaschine bei einer Preßkraft von 3 bis 4 kN bei einer Tablettiergeschwindigkeit von 200 000 bis 300 000 Tabletten/h zu Tabletten verpreßt. Man erhält etwa 1 500 000 Tabletten mit einem Arzneimittelgehalt von ca. 0,12%.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden thyroxinhaltige Tabletten hergestellt. Anstelle von Hydroxypropylcellulose wird die gleiche Menge Polyvinylpyrrolidon als Hydrophilisierungsmittel eingesetzt.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 werden thyroxinhaltige Tabletten hergestellt. Anstelle von quervernetzter Carboxymethylcellulose wird die gleiche Menge Natriumglycolat als Sprengmittel eingesetzt.

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 werden Tabletten hergestellt, die zu 0,3% Levthyroxin-Natrium aber kein Kaliumjodid enthalten.

Beispiel 5

Analog Beispiel 1 werden Tabletten hergestellt, die als Wirkstoff nur Kaliumjodid (0,1%) enthalten.

Beispiel 6

Analog Beispiel 1 werden mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglycolat und Fludrocortison trocken miteinander vermischt und in an gegebener Weise zu Tabletten verpreßt. Der Wirkstoffgehalt der Tabletten beträgt 0,2%.

Beispiel 7

Analog Beispiel 5 werden Tabletten hergestellt, die als Wirkstoff Dexamethason (1%) enthalten.

Beispiel 8

Analog Beispiel 6 werden Tabletten hergestellt, die als Wirkstoff Prednisolon (3%) enthalten.

Beispiel 9

Analog Beispiel 1 werden Tabletten hergestellt, die als Wirkstoff Ethinylestradiol (0,05%) enthalten.

Beispiel 10 (Vergleichsbeispiel, Stand d. Technik)

127,5 kg Mannit werden im Hochgeschwindigkeitsmischer vorgelegt. Kaliumjodid (0,2 kg) und Levothyroxin-Natrium (0,18 kg) werden in 20 Liter Methanol gelöst und unter Rühren aufgegeben. Anschließend wird bei 26 bis 28°C ca. 90 Minuten lang getrocknet. Es folgt das Einbringen von 1,5 kg hochdispersem Siliciumdioxid, 17,6 kg mikrokristalliner Cellulose (ca. 10%) und 3 kg einer 50%igen Mischung von hochdispersem Siliciumdioxid in Silikonöl (Silicon-Aerosil®, Schmiermittel). Die Masse wird ca. 20 Minuten lang intensiv gemischt. Nach einer Gehaltsbestimmung von Levothyroxin-Natrium wird entsprechend des Verlustes eine methanolische Lösung von Levothyroxin-Natrium zugemischt und getrocknet. Die Masse wird abschließend bei 14 bis 16 kN und der unter diesen Bedingungen maximal möglichen Tablettiergeschwindigkeit von 100 000 Tabletten/h zu Tabletten gepreßt. Man erhält etwa 1 500 000 Tabletten mit einem Arzneimittelgehalt von ca. 0,12%.

Beispiel 11 (Wirkstoff-Freisetzung)

Eine definierte Menge von nach Beispiel 1 bzw. Beispiel 5 hergestellten Tabletten werden in der Freisetzungsgaratur nach Deutschem Arzneibuch getestet und nach 80 Minuten der Gehalt an gelöstem Arzneimittel nach bekannten Methoden bestimmt. Ebenso wird verfahren mit Tabletten, die nach Beispiel 10 hergestellt wurden.

Verf. n. Beispiel 1/5 Verf. n. Beispiel 10

Freisetzung Wirkstoff (%)		
Levothyroxin/KJ (0.05%) 1)	99	35
	100	51
	98	43
Levothyroxin (0.1%) 1)	101	55
	98	49
	100	39
Dexamethason (0.3%)	98	54
Ethinylestradiol (0.05%)	99	50

Beispiel 12 (Stabilität)

Der Gehalt an Wirkstoff in der fertig gepreßten Tablette wird unmittelbar nach erfolgtem Tablettiervorgang (Anfangsstabilität) und nach sechs Monaten (Lagerstabilität) nach bekannten Methoden bestimmt. Die Werte nach 6 Monaten beziehen sich auf die Ausgangswerte, die nach fertiggestellter Tablettierung ermittelt wurden (bereinigt um die Ausgangszersetzung).

	Verf. n. Beispiel 1/5		erf. n. Beispiel 10	
	sofort	6 Monate	sofort	6 Monate
Zersetzung Wirkstoff (%)				
Levothyroxin/KJ (0,05 %) 1)	2,3	1,0	16,8	5,0
	1,9	1,5	15,3	3,5
Dexamethason (0,3 %)	1,2	1,0	12,3	3,0

1) Mehrfach-Werte je nach Verwendung der verschiedenen Hydrophilisierungs- und/oder Sprengmittel bzw. unterschiedlicher Chargen.

Patentansprüche

1. Schmiermittelfreie, arzneimittelhaltige Tablette auf Basis von mikrokristalliner Cellulose mit einem Gehalt von mindestens 85% (w/w).
2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Hydrophilisierungsmittel enthält.
3. Tablette nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Hydrophilisierungsmittel maximal 5% (w/w) beträgt.
4. Tablette nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrophilisierungsmittel ein wasserlösliches Cellulosederivat ist.
5. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein den Zerfall der Tablette förderndes Mittel (Sprengmittel) enthält.
6. Tablette nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Sprengmittel maximal 5% (w/w) beträgt.
7. Tablette nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Sprengmittel ein quervernetztes Cellulosederivat ist.
8. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneimittelwirkstoff maximal 5% (w/w) beträgt.
9. Tablette nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Schilddrüsenhormon oder ein die Schilddrüse beeinflussendes Mittel ist.
10. Verfahren zur Herstellung von schmiermittelfreien arzneimittelhaltigen Tabletten, dadurch gekennzeichnet, daß man mikrokristalline Cellulose mit dem Wirkstoff in Pulver- oder gelöster Form gewünschtenfalls zusammen mit Hilfsmitteln vermischt und ggf. nach Trocknung direkt zu Tabletten verpreßt, wobei der Gehalt an mikrokristalliner Cellulose mindestens 85% (w/w) beträgt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsmittel ein Hydrophilisierungsmittel und/oder eines den Zerfall der Tablette förderndes Mittels (Sprengmittel) zugesetzt wird.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischungsbestandteile mit einer Preßkraft von 3 bis 6 kN verpreßt werden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Schilddrüsenhormon eingesetzt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in methanolischer Lösung in die Mischung eingebracht wird.

- Leerseit -

THIS PAGE BLANK (USPTO)